

1. “EFICACIA CLÍNICA DEL LOSARTÁN EN LA PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA”

2. INTRODUCCION

La retinopatía diabética (RD) es considerada como la principal causa de ceguera en adultos con edad productiva (entre 40 a 60 años de edad), en países como los Estados Unidos de Norteamérica y en México, con consecuencias médicas, sociales, y financieras significativas.¹

Es una complicación microvascular crónica específica de la diabetes, que afecta los vasos de la retina. Se caracteriza por una evolución progresiva y asintomática hasta los estadios avanzados, como resultado de un daño vascular que produce aumento de permeabilidad y daño capilar. El riesgo de ceguera en pacientes diabéticos es aproximadamente 25 veces mayor al resto de la población.¹ Mantener la glucemia y la TA en parámetros normales produce un efecto benéfico en el organismo, principalmente en el epitelio endotelial de los pequeños capilares.²

Se diagnostica como retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP), que es secundaria principalmente a un factor de crecimiento endotelial, producido por múltiples cambios celulares en la retina por isquemia.¹

Este protocolo se realiza con la finalidad de demostrar la eficacia que tiene el uso de losartán para evitar la progresión de la retinopatía diabética, considerando los cambios degenerativos que la misma historia natural de la enfermedad manifiesta en un determinado tiempo, principalmente cuando el paciente es hipertenso y diabético en descontrol.

ETIOLOGÍA y FACTORES DE RIESGO

Aunque existen diversos factores que podrían participar en el desarrollo de la retinopatía diabética, el principal es la hiperglucemia crónica; adicionalmente es el único cuya modificación ha demostrado tener un impacto significativo sobre la incidencia de la retinopatía.³

El tiempo de evolución de la diabetes y el tipo de diabetes. De forma que 98% de los diabéticos tipo 1 y el 60% de los tipo 2, sufren RD en algunos de sus grados después de 20 años de evolución de su enfermedad. El deficiente control glucémico, habiéndose demostrado que el tratamiento optimizado de las cifra de Hba1c retrasa la aparición y progresión de la RD en ambos tipos de DM. El control de la hipertensión arterial, de la hiperlipemia y de la anemia asociadas a la diabetes disminuyen la aparición y progresión de la RD en especial en su forma de edema macular. Existen cambios hormonales asociados como la pubertad y el embarazo que pueden acelerar

la aparición de la RD. Se puede considerar que existen factores genéticos investigados y relacionados con el desarrollo y progresión de la RD. Así los pacientes con HLA-DR4 tienen una mayor prevalencia de retinopatía proliferativa. La aparición de microalbuminuria como marcador de enfermedad microvascular aumenta la probabilidad de desarrollar RD. Desde el punto de vista ocular existen algunos factores que pueden ser considerados de riesgo para el desarrollo y progresión de RD como son la hipertensión.⁴

FISIOPATOGENIA

Teoría de daño neuronal: En la retina, el metabolismo de la glucosa es la mayoría de las veces por glicólisis y sus metabolitos van del endotelio vascular a través de los astrocitos a las neuronas; mientras que desde el exterior el metabolismo es por fosforilación oxidativa y los metabolitos de la glucosa llegan a las células de Müller y a los fotorreceptores desde la coroides por el epitelio pigmentado. De tal manera que las capas internas de la retina son más susceptibles a los cambios hipóxicos que las capas externas que reciben mayor presión de oxígeno. Vías inducidas por el estrés del retículo endoplásmico se relacionan con la muerte neuronal. Una posible relación entre las anomalías vasculares y las neurológicas pueden ser los cambios en las células gliales en la fase precoz de la RD. La barrera hemato-retiniana puede alterarse por los niveles altos de glutamato, lo que puede conducir a la muerte neuronal debido a la alteración en la homeostasis del calcio por sobre-estimulación del glutamato.¹

La hiperglucemia crónica daña las células de sostén que existen en los capilares de la retina (pericitos) y conforman la barrera hemato-retiniana interna. Adicionalmente se presenta engrosamiento de la membrana basal endotelial a expensas de factores de crecimiento similares a la insulina; la combinación de ambos factores facilita el cierre capilar en las capas de la retina interna.⁵

La resistencia al flujo sanguíneo en zonas de cierre capilar aumenta de manera retrógrada la presión intraluminal; cuando esta presión aumenta en una zona sin la resistencia de los pericitos, origina una dilatación sacular de la pared capilar, que clínicamente se observa como una mancha roja puntiforme mediante oftalmoscopia: se trata de un microaneurisma, la primera manifestación oftalmoscópica de la retinopatía diabética.⁵

Los microaneurismas indican que existe cierre capilar; la pared debilitada puede romperse, lo cual genera hemorragias, o permitir la fuga de líquido intravascular, que ocasiona edema. La competencia de las redes capilares adyacentes puede retirar el líquido extravasado, pero no las lipoproteínas (que son retiradas por fagocitosis en forma tardía), las cuales pueden observarse como exudados, conforme desaparece el edema.⁵

Cuando el edema retiniano se presenta en la mácula puede comprometer la región de máxima función visual; el edema macular es la causa más frecuente de pérdida visual en los pacientes diabéticos con retinopatía.⁵

Conforme aumentan las zonas de cierre capilar aumenta el número de microaneurismas, se presenta tortuosidad venosa y pueden dilatarse los plexos capilares al grado de hacerse visibles oftalmoscópicamente (anormalidades microvasculares intrarretinianas).⁵

Las retina sin perfusión debido al cierre capilar libera al factor de crecimiento vascular endotelial (factor de permeabilidad vascular).² Si la superficie sin perfusión es limitada esta citocina induce edema en la retina, pero si es extensa induce la formación de neovasos; el efecto de el factor de crecimiento vascular endotelial aumenta con la presencia de angiotensina.⁵

Los neovasos se forman entre la superficie interna de la retina y el vítreo; eventualmente son sustituidos por tejido glial, que tiene características contráctiles y puede ejercer tracción sobre la retina y desprenderla. En la mayoría de los casos no se desprende la retina, pero los neovasos son frágiles y al romperse causan hemorragias en el vítreo, la causa más frecuente de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.⁵

ESTUDIO CLÍNICO

La evaluación del fondo del ojo para detectar retinopatía requiere de midriasis farmacológica. Se ha reportado que sin midriasis la sensibilidad de la detección bajo oftalmoscopia directa disminuye en 50%.⁵

La calificación de la retinopatía diabética requiere una visión panorámica que se obtiene mediante oftalmoscopia indirecta; cuando existe edema de la retina que afecta la mácula, se requiere de lentes de contacto bajo exploración con lámpara de hendidura, con la finalidad de obtener una visión estereoscópica.⁵

Cuando existe opacidad en el vítreo por hemorragia y no puede observarse adecuadamente el fondo del ojo, se recurre al ultrasonido para identificar alteraciones de retinopatía proliferativa que puedan desprender la retina.⁵

DIAGNÓSTICO

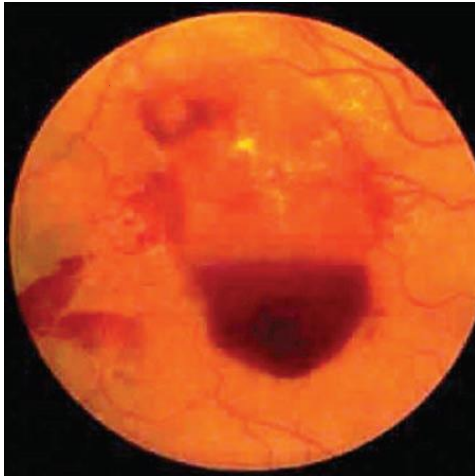
El diagnóstico de la retinopatía se hace mediante la exploración clínica; además de detectarla es necesario calificarla, ya que sus diversos grados y modalidades se asocian con diferentes desenlaces.³

En 2003 el grupo del proyecto global de retinopatía diabética desarrolló la “escala clínica internacional de gravedad de retinopatía diabética y edema macular”, con la finalidad de facilitar la clasificación en el ámbito clínico. Aunque esta escala no sustituye a la del ETDRS para fines de pronóstico e indicación de tratamiento, tiene la intención de simplificar la calificación de la enfermedad.⁵

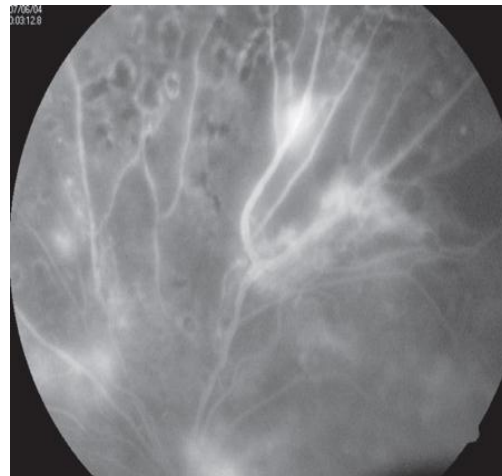
Escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética

Nivel de severidad propuesto	Hallazgos en oftalmoscopia con dilatación	Niveles de ETDRS	Riesgo de progresión	Opciones de manejo
Sin retinopatía aparente	Sin alteraciones	Nivel 10: RD		Optimización del tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial
Retinopatía diabética no proliferativa leve	Sólo microaneurismas	ausencia de Nivel 20: RDNP leve		Optimización del tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial
Retinopatía diabética no proliferativa moderada	Más que sólo microaneurismas pero menos que retinopatía diabética no proliferativa severa	Nivel 35, 43 RDNP moderada menos de 4,2,1 Nivel 47	Retinopatía diabética proliferativa temprana a un año RDP: 5.4 a 11.9% A un año RDP de alto riesgo: 1.2 a 3.6% A un año RDP temprana: 26.3% A un año RDP de alto riesgo: 8.1%	Referir a oftalmólogo y optimizar el tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial Referir al oftalmólogo y optimizar el tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial
Retinopatía diabética no proliferativa severa	Cualquiera de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> Más de 20 hemorragias retinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes Tortuosidad (arrosariamiento) venosa en dos o más cuadrantes Anormalidades microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes Y sin signos de retinopatía proliferativa 	53A-E RDNP Severa a muy severa Regla 4,2,1	A un año RDP temprana: 50.2% (RDNP severa) A un año RDP de alto riesgo: 14.6% (RDNP severa) a 45.0% (RDNP muy severa)	Considerar fotocoagulación panretiniana en pacientes diabéticos tipo 2 y optimizar el tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial
Retinopatía diabética proliferativa	Uno o más de los siguiente: Neovascularización H. vítrea o prerretiniana	Niveles 61,65,71,75,81,85 RDP , RDP de alto riesgo, RDP Avanzada		Considerar rápidamente fotocoagulación panretiniana en pacientes con hemorragia vítrea o neovascularización dentro de 1 diámetro de disco alrededor del nervio óptico y optimizar el tratamiento médico de glucemia, lípidos y presión arterial

Retinopatía diabética proliferativa con hemorragia subhialoidea.



Fluorangiografía de retinopatía diabética con bandas fibrogliales.



TRATAMIENTO

La mejor opción para la retinopatía diabética, es la prevención. Un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre y de la hipertensión, una dieta sana, hacer ejercicio y buena educación sanitaria del paciente diabético son los elementos esenciales que pueden prevenir o demorar la aparición de la retinopatía diabética. Los estudios DCCT y el UKPDS2 realizados en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, han demostrado claramente la importancia del control glicémico bajo tratamientos intensivos en la prevención y estabilización de la retinopatía diabética.⁸

3. ANTECEDENTES

Dentro de los mejores estudios sobre epidemiología de la RD es el *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy*, es un estudio epidemiológico con un seguimiento a cuatro, 10 y 14 años que ha permitido conocer la historia natural de la RD y su relación con diferentes factores sistémicos. Sus principales hallazgos son: el evidenciar que la RD severa es muy rara en los cinco primeros años de diagnóstico, que el riesgo de progresión de la RD a una forma severa aumenta con la duración de la enfermedad y que los pacientes con cifras altas de HbA1c o con microalbuminuria tienen un riesgo tres veces mayor de presentar RD a corto plazo.⁶ En un estudio de una población inglesa la RD se presentó en el 53% de diabéticos con pérdida significativa de la visión en el 22%, teniendo como factor de riesgo la hipertensión arterial.

En un estudio en Guanajuato, México con una cohorte de 100 diabéticos adultos tipo 2 en población abierta, se hizo un seguimiento durante 12 años. La incidencia y progresión de la RD proliferativa fueron de 14.3% y 32% respectivamente. La media de glucemia fue 193 mg/dL y de la hemoglobina glucosilada 11%. Falleció el 45%, la

mitad por infarto agudo del miocardio.⁴ En otro estudio de población abierta, de 1840 pacientes diabéticos tipo 2, 309 tenían RD (17%); de ellos, 91% tenían RD en fase no proliferativa y 9% en fase proliferativa, sin embargo el edema macular fue en 11%.³

La serie mexicana más extensa reporta una prevalencia de retinopatía de 31.6%.⁴ En grupos seleccionados con seguimiento a largo plazo, pero evaluados antes de la modificación de los criterios de diagnóstico de la diabetes, se reporta una incidencia de 23, 48 y 71% a 3, 6 y 12 años, respectivamente.⁴ En población extrahospitalaria, mediante campañas de detección masiva, la prevalencia encontrada ha variado del 15 al 23%.⁴

Los estudios DCCT y el UKPDS2 realizados en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, han demostrado claramente la importancia del control glicémico bajo tratamientos intensivos en la prevención y estabilización de la retinopatía diabética.⁷

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Eficacia clínica del losartán en la progresión de la retinopatía diabética. Evaluación de pacientes hipertensos y diabéticos manejados con losartán y enalapril, en control en la UMF No.6I.

5. JUSTIFICACIÓN

- Prevalencia: 20 y 64 años de edad.⁴
- Es responsable del 10% de nuevos casos de ceguera/año.⁴
- El riesgo de ceguera en pacientes diabéticos incrementa 25 veces mas que en el resto de la población.⁴

¿Cuál es la eficacia clínica en la progresión de la retinopatía diabética?

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar la eficacia clínica del losartán en la retinopatía diabética.

Objetivos Específicos

- Determinar los cambios en la retina en los pacientes diabéticos manejados con ARA II.
- Evaluar el efecto de los ARA II sobre la retina de los paciente diabéticos.

7. HIPÓTESIS

Ho. El losartán no es el antihipertensivo más eficaz en la progresión de la retinopatía diabética.

Hi. El losartán es el antihipertensivo más eficaz en la progresión de la retinopatía diabética.

8. METODOLOGIA

Tipo de estudio

- Ensayo clínico controlado.

Población de estudio:

- paciente diabético e hipertenso

Lugar:

- UMF No. 61, de Veracruz, Delegación Norte.

Periodo:

- del 2 de Diciembre 2013 al 2 de Diciembre del 2014.

Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos e hipertensos
- En edades de 40 a 50 años.
- Derechohabientes del IMSS
- Mínimo un año de diagnóstico de sus padecimientos.
- Que estén siendo tratados con losartán, enalapril e hipoglucemiantes.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de alteraciones visuales.
- Pacientes con IRC.
- Pacientes con capacidades diferentes.
- Que se niegue a firmar el consentimiento informado

Criterios de eliminación

- Cambio de tratamiento a otros antihipertensivos.
- Suspensión del tratamiento.
- Que no sigan con el tratamiento establecido
- Pacientes que no acudan a su control de forma mensual.

Tamaño de muestra

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

N = Total de la población

$Z_{\alpha}^2 = 1.962$ (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)

d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

$$n = \frac{4275 \cdot 1.962^2 \cdot 0.05 \cdot 0.95}{(0.03)^2 \cdot (4275 - 1) + 1.962^2 \cdot 0.05 \cdot 0.95} = \frac{398.4086}{3.9398} = 120$$

Variable independiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición e Indicadores
Losartán	Es un antihipertensivo tipo ARAll. Está indicado en el tratamiento de: -Hipertensión arterial -Insuficiencia cardíaca -Enfermedad renal	Se formarán 2 grupos en forma aleatoria. Grupo I: Se administrará una tableta de 50mg, cada 24 hrs por 8 meses. Grupo II: Se continuará el manejo establecido con enalapril de 10 mg, cada 12 hrs, por 8 meses.	Cualitativa nominal. 1.- Si 2.- No

Variable Dependiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición e Indicadores
Retinopatía diabética	La retinopatía diabética es una complicación microvascular crónica ¹ específica de la diabetes, que afecta los vasos de la retina	Se evaluará mediante la oftalmoscopia: Escala de gravedad de la RD 1. RD aparente, 2. No proliferativa leve 3. No proliferativa moderada 4. No proliferativa severa, 5. Proliferativa.	Cualitativa Ordinal: 1. RD aparente, 2. No proliferativa leve 3. No proliferativa moderada 4. No proliferativa severa, 5. Proliferativa

COVARIABLES:

Presión arterial	La presión arterial (también llamada tensión arterial) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.	Se utilizará un esfigmomanómetro electrónico modelo microlife BP 3AS1-2 con desinflado automáticos, con memoria, el brazalete del mismo será colocado sobre la arteria humeral a 2 cms por arriba del pliegue del codo	Cualitativa Ordinal Clasificación JNC7 1) Normal <120/ <80 2) Prehipertensión 120-139/80-89mmHg. 3) Hipertensión 1 140-159/90-99mmHg. 4) Hipertensión 2 > 160/ > 100mmHg
Nivel de glucemia	La noción de glucemia hace referencia a la presencia de glucosa en la sangre	Se tomaran como valores normales límites: Normal: ≤100 mg/dl Intolerancia: ≥101mg/dl y	Nominal: 1) Controlado: <140mg/dl 2) No controlado: >140mg/dl

		≤139 mg/dl. Diabético: ≥140mg/dl	
Nivel de colesterol total	La hipercolesterolemia (literalmente: colesterol elevado de la sangre) es la presencia de niveles elevados de colesterol en la sangre.	Se tomaran como valores normales límites: Colesterol total: < 170 mg/dL C- HDL: en el varón: > 40 mg/dL C- HDL en la mujer: > 50 mg/dL C- LDL: < 130 mg/dL	Nominal: 1) Controlado: <140mg/dl 2) No controlado: >140mg/dl
Nivel de triglicéridos	El término hipertrigliceridemia se usa para denominar el exceso de concentración sérica de triglicéridos.	Se tomaran como valores normales límites: Triglicéridos: < 150 mg/dL	Nominal: 1) Controlado: <150mg/dl 2) No controlado: >150mg/dl.
Apego a tratamiento	Es el grado en que el paciente sigue las instrucciones médicas	se evaluara de acuerdo a las preguntas del cuestionario.	Ordinal 1) Muy bueno 2) Bueno 3) Malo 4) muy malo
EDAD	Edad el día del último cumpleaños.	Característica cronológica	Cuantitativa Discontinúa: años.
SEXO	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos_a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino	Características antropomórficas del individuo	Cualitativa Nominal: 1) Hombre 2) Mujer.

Descripción del estudio:

1. Se formarán dos grupos de estudio. El grupo I (experimental), se le administrará losartán, tabs de 50 mgrs, durante un período de 12 meses. Grupo II (control), se continuará con el manejo establecido con los medicamentos prescritos.
2. A ambos grupos se realizará una evaluación de fondo de ojo por médico especialista quien determinara los cambios de la retina, en los pacientes en estudio.
3. Será citados cada 30 dias por el investigador para resurtimiento de tratamiento y anotar evolución y/o sintomatología agregada.
4. Serán evaluados con el médico especialista cada 4 meses, para observar las modificaciones de la retina en los pacientes que se incluyen en este protocolo, hasta concluir el estudio.

Recopilación de datos

- Cuestionario (entrevista personal).
- Exploración de fondo de ojo (oftalmoscopia).
- Observación.

9. PLAN DE ANÁLISIS

- ANÁLISIS DESCRIPTIVO: Los resultados serán analizados con medidas de tendencia central y medidas de dispersión.
- ANÁLISIS INFERENCIAL: En las variables en escala de intervalo, se planea usar X^2 para estudios no paramétricos.
- Se ocupará el programa SPSS 20.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Que los pacientes no quieran participar.
- Que los pacientes no acudan a la revisión oftalmológica el día que les corresponda.
- Que el medicamento este de faltante.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio implica riesgo para el paciente, sin embargo, se observan las recomendaciones de la Convención de Helsinki de 1975, respecto a la investigación clínica en humanos y se solicita el conocimiento informado de los pacientes para su aceptación en participar.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1) Retinopatía diabética; conceptos actuales. Guadalupe Tenorio, Rev Med Hosp Gen Mex 2010;73(3):193-201.
- 2) Secretaría de Control y Prevención de enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015 SSA2-1994, para la prevención, manejo y control de la diabetes; 2000: 19.
- 3) Lima GV, De León OJE, Rojas DJA, Duarte TM. Retinopatía en pacientes diabéticos tratados por diferentes especialistas. Reporte preliminar. Revista de la Facultad de Medicina UNAM 2001; 44: 109-112.
- 4) Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Mexicana de Retina, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del día Panamericano de Detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, Día "D"). Rev Mex Oftalmol 2005; 79: 88-92.
- 5) Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Diabetes Care 2003; 26: 2653-2664.
- 6) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1993; 100: 862:867.

- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
- 8) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995;102:647-661.

13. ANEXO

Cronograma

	04/11/13	18/11/13	2/02/13	6/03/14	27/04/14	24/07/14	17/10/14	21/10/14	28/11/14
Planeación	■								
Desarrollo del cuestionario		■							
Distribución del cuestionario			■						
Recepción de respuestas				■					
Entrada de datos					■				
Análisis de datos						■			
Reporte escrito de resultados							■		
Distribución del reporte								■	
Reporte escrito final									■

Presupuesto

- ✓ Un asesor de tesis
- ✓ Un investigador
- ✓ Esfigmomanómetro electrónico modelo microlife BP 3AS1-2 con desinflado automático.
- ✓ Báscula clínica con estadímetro
- ✓ Laboratorio clínico equipado para procesar las muestras de sangre
- ✓ 120 fotocopias

Instrumento de medición.

CUESTIONARIO.

No. De paciente:

Grupo al que pertenece: I (losartán) o II (sin losartán)

No. De Cita mensual (d/m/a):

Surtimiento de medicamento:

Apego al tratamiento:

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Fecha de elaboración:

Servicio:

Nombre del paciente:

Sexo:

Edad:

Escolaridad:

Ocupación:

Religión:

Estado civil:

Raza:

Domicilio:

Peso:

Talla:

IMC:

TA:

Glucosa:

Colesterol:

Trigliceridos:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

1) Enfermedades crónico-degenerativas:

¿Qué tiempo que tiene de haber sido diagnosticado como hipertenso y diabético?

¿Qué tipo de medicamentos uso al inicio de su padecimiento y por cuánto tiempo?

¿Qué tiempo que tiene utilizando enalapril y losartán?

¿Tiene alteraciones visuales y desde cuanto aparecieron los síntomas?

¿Tiene información acerca de la Retinopatía diabética?

2) Exploración de fondo de Ojo: para la obtención de los datos clínicos según el caso.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

“Eficacia del Losartán en la prevención de retinopatía diabética en pacientes con Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión arterial.”

Yo _____

No de afiliación _____ UMF: _____

Consultorio _____ TURNO: _____

- 1) He sido informado sobre el estudio que se está realizando en ésta Unidad Médica y he podido hacer preguntas por mí mismo.
 - 2) He recibido suficiente información sobre el estudio.
 - 3) He hablado con la Dra. Elizabeth Hernández Portilla, quien es autor de éste estudio y ha contestado a mis preguntas en forma amplia y satisfactoria.
 - 4) Comprendo que podré ser informado si lo deseo, de los resultados de este estudio y que no corro ningún riesgo al participar en el mismo.
 - 5) Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:
 - 6) Cuando quiera
 - 7) Sin tener que dar explicaciones
 - 8) Sin que repercuta en mi atención médica.
- Acepto que los datos registrados con ocasión de éste estudio pueden ser objeto de un tratamiento informático. Solamente autorizo su consulta a las personas que colaboran en el estudio sujeto al secreto profesional o a los representantes de las autoridades sanitarias.
 - Expreso libremente mi conformidad a participar en este estudio.

Veracruz, Ver., A _____ De _____ Del _____

Firma del paciente _____

